Tome 72, nº 42 — Décembre 1965

Zur Theorie der Reversion des Herzschlags bei den Tunikaten

(Ciona intestinalis L.)

von

H. MISLIN

Institut für Physiologische Zoologie Universität Mainz

Die Entdecker der Schlagumkehr des Herzens bei *Ciona intestinalis* L., Kuhl und van Hasselt 1821 nahmen bereits an, dass die Ursache für die Reversionen im Herzschlauch selbst zu suchen sei. Es ist vor allem das Verdienst von E. v. Skramlik (1938) auf das Fehlen einer extracardialen Regulation und das Vorhandensein eines nichtinnervierten myogenen Schrittmachers aufmerksam gemacht zu haben. Seine Erklärung für die Schlagumkehr des Tunikatenherzens hat mit der Vorstellung zweier rivalisierender, periodisch tätiger Automatiezentren an den Herzenden (Zweizentren Theorie) allgemeine Anerkennung gefunden. Einen ausführlichen Uberblick über die bisherigen Theorienbildungen gibt B. J. Krijgsman (1956). In zwei kürzlich erschienenen Arbeiten (Mislin 1964, Mislin und Krause 1964), die sich mit der elektrischen Aktivität des Herzschlauchs von *Ciona intestinalis* L. befassen, konnte gezeigt werden, dass die von vielen Autoren nachgewiesene diffuse Automatie über das ganze Herz ubiquitär-homogen verteilt ist und dass streng lokalisierbare Automatiezentren an den Herzenden nicht existieren. Gleichzeitig erschien von W. Schulze (1964) eine Untersuchung über die Ultrastruktur der *Ciona* Herzwand, die ein einschichtiges Epithel aus echten Epithelmuskelzellen nachweist. Die elektronenmikroskopischen Bilder lassen erkennen, dass die eigentliche quergestreifte myo-

fibrilläre Zone auf das obere Drittel der Epithelmuskelzelle, das der Herzhöhle zugekehrt ist, beschränkt bleibt. Diese Befunde fordern eine neue Theorie über das Phänomen der Reversion des Herzschlags, die sich in erster Linie mit den Erscheinungen der Erregungsbildung, Spontanreize, Erregungsleitung, Refraktärität und Schrittmacherwanderung zu befassen hat.

Empirisches Material

1. *Erregungsbildung*

Durchtrennungs- und Ligaturexperimente ergaben, dass isolierte Teilstrücke des Herzschlauchs von *Ciona* eine höhere Eigenfrequenz besitzen können, als Herzenden. In einem Fall betrug die Eigenfrequenz eines isolierten Stückes aus der mittleren Herzregion f/m 36, während das hypobranchiale Herzende f/m 28 und das viscerale Ende f/m 34 zeigte. Frequenzänderungen erfolgen am isolierten Herzschlauch häufig spontan, und zwar sowohl mit Frequenzzunahme, wie Abnahme. Nach Abtrennen eines Herzendes (aktueller Schrittmacher) ist in der Regel das neue Ende Erregungsbildungsort. Spontane Kontraktionswellen können an verschiedenen Stellen des Herzschlauchs ihren Ursprung nehmen, wenn auch meistens die Erregungsimpulse von den Herzenenden ausgehen. Wiederholt konnte beobachtet werden, dass mehrere Kontraktionswellen gleichzeitig über den Herzschlauch laufen. Bei absterbenden Tunikatenherzen kann man regelmässig Erregungswellen verfolgen, die von einem Herzende ihren Ausgang nehmen und an beliebiger Stelle des Herzschlauchs halt machen. Bei kontinuierlichen faradischer Reizung eines Herzens gelingt es, eine auf das gereizte Herzende beschränkte Frequenzerhöhung zu induzieren. Die Erregung muss sich also nicht weiter ausbreiten und kann auf eine Gruppe von Epithelmuskelzellen beschränkt bleiben. Durch starke Induktionsschläge hat Koehnlein (1933) die Schrittmacher in den Herzenden ausgeschaltet und zeigen können, dass dann die mittlere Herzregion die Führung übernimmt. Kleinste Herzfragmente aus der mittleren Herzregion von nur 0,1 mm Kantenlänge, die ca. 100 Epithelmuskelzellen umfassen, zeigen noch regelmässigen und frequenten Puls. Unsere Versuche zeigen, dass die basale Automatie aus zahlreichen gleichwertigen Schritt-

machern besteht und dass die Erregungsbildung offenbar über den ganzen Herzschlauch homogen verteilt ist.

2. *Extrasystolie*

Unser Nachweis einer spontanen Aktivierung, vor allem in der mittleren Herzregion bei Ciona, charakterisiert durch das Auftreten von relativ häufigen Extrasystolen, die unmittelbar vor der Reversion erscheinen, zeigt ebenfalls, dass die Erregungsbildung nicht auf bestimmte Herzabschnitte, wie die Herzenden beschränkt ist. Quincke und Stein (1932) lösten durch Einzelinduktionsschläge (Schwellenreize) am *Ciona* Herzen Extrasystolen aus, die sich, falls sie die Herzenden trafen, über den ganzen Herzschlauch ausbreiteten. Von Skramlik (1926) reizte bei *Ciona intestinalis* das Herzende ausserhalb seiner refraktären Phase elektrisch und fand, dass jeder wirksame Reiz an einem aktiven Ende zu einer Extrasystole führe, die sich dann über den ganzen Herzschlauch ausbreitet. Nach Ablauf der Extrasystole übernimmt das bisher passive Herzende die Führung. Quincke und Stein haben die Chronaxie des *Ciona*herzens bei der Auslösung von Extrasystolen geprüft und im Anfang einer Schlagperiode eine sehr viel niedrigere Chronaxie als an deren Ende gefunden. Der Befund wurde von v. Skramlik dahin gedeutet, dass das tätige Herzende mit Zunahme der Impulsfrequenz, immer weniger leistungsfähig wird. Auffallend bleibt die ausserordentlich leichte künstliche Auslösung von Extrasystolen für das *Ciona* Herz und die relativ häufige Extrasystolie am spontan schlagenden Herzen.

3. *Erregungsleitung*

Über das konduktive System im Herzschlauch von *Ciona intestinalis* besteht noch keine Klarheit. Ein solches wurde von verschiedenen Autoren in der sogenannten « Herzraphe », an welcher der Herzschlauch am Perikard fixiert ist, vermutet. Der Nachweis, dass die Herzwand der Tunikaten aus Epithelmuskelzellen aufgebaut ist, lässt aber daran denken, dass die Strukturen, die der Erregungsleitung von Zelle zu Zelle dienen, im Epithel selber vorhanden sind. Vor allem käme eine Erregungsüberleitung durch die Zellmembran in Frage. In diesem Falle dürfte das konduktive

System im fibrillären Bereich der Epithelmuskelzelle liegen: Nach den bisherigen elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Schulze bilden die Z-Streifen, die schräg zur Längsachse des Herzschlauchs angeordnet sind, lockere Verbindungen mit der Zellmembran. Aktionsstromableitungen zeigen eine auffallend rasche Erregungsausbreitung in beiden Richtungen. Tritt eine Extrasystole spontan in der mittleren Herzregion auf, so kann sie 0,2-0,3 Sekunden später sowohl am passiven wie aktiven Herzende zu einer Potentialverstärkung führen. Richtungsmässige Unterschiede in der Geschwindigkeit der Erregungsausbreitung bestehen keine. v. Skramlik löste künstlich Extrasystolen in der Umbiegungsstelle des Herzschlauchs aus und beschreibt dabei als Regel die Ausbreitung der Kontraktionswelle in derjenigen Richtung, in der das Herz gerade arbeitet. Das ist natürlich kein Widerspruch zu den Aktionsstrombefunden, sondern muss im Zusammenhang mit der Erregbarkeitsänderung der Epithelmuskelzellen verstanden werden. Weitere Versuche müssen abklären, ob für die Organisation der Herzperistaltik die membranöse Erregungsübertragung von Epithelmuskelzelle zu Epithelmuskelzelle genügt.

4. *Refraktärität*

Das *Ciona*herz lässt sich nicht leicht tetanisieren. Dies dürfte mit der unterschiedlichen Erregbarkeit der einzelnen Epithelmuskelzellen zusammenhangen und mit den relativ langen Refraktärperioden. Die koordinierte Herzbewegung ist nur möglich, wenn sich die zahlreichen potentiellen Erregungsbildner metachron ordnen. Das geschieht offenbar so, dass die vom aktuellen Schrittmacher, z. B. dem einen Herzende kommende und fortgeleitete Erregung, alle sonst in den Epithelmuskelzellen entstehenden, noch unterschwelligen lokalen Erregungen auslöscht. Stets wird daher von allen Erregungsorten derjenige zum Schrittmacher des Herzschlauchs, der am schnellsten bis zum Schwellenpotential depolarisiert und damit eine fortgeleitete Erregung ausklinken kann. Wenn nun der natürliche Impuls von einem Herzende ausgeht und von Epithelmuskelzelle zu Epithelmuskelzelle weitergeleitet wird bis zum anderen Herzende, so befindet sich dasselbe kurzfristig in der Refraktärphase. Die Erregungswelle beginnt von neuem am anderen, bisher tätigen Herzende, dessen Epithelmuskel-

zellen früher wieder voll erregbar sind. Ausserhalb der Refraktärperiode bleibt die Fähigkeit der Erregungsleitung und der Kontraktilität bestehen, einzig die Schrittmachereigenschaften scheinen Schwankungen unterworfen zu sein.

5. *Schrittmacherwanderung*

Der Herzschlauch der Tunikaten, bestehend aus einer Vielzahl gleichwertiger Epithelmuskelzellen ist somit von einheitlicher Struktur, was eine Wanderung des Ursprungortes der Erregung zunächst nicht leicht verstehen lässt. Unsere Aktionsstromableitungen vom *Ciona* Herz ergaben sehr einfache Potentialverhältnisse. Man erhält regelmässig Einzel-Spikes oder Doppel-Spikes, gleichgültig, ob mit den Aspirationselektroden monophasische Potentiale aus kleineren oder grösseren Ansaugpfröpfchen abgeleitet werden. Die Amplituden übersteigen auch bei grösseren Pfropfstellen nicht 300 μV. Es scheint, dass mehrere Erregungen einer Gruppe von Epithelmuskelzellen verschmelzen. Kleinere und grössere Gruppen der Epithelzellen synchronisieren offenbar leicht zusammen und bilden Zellassoziate, die als Schrittmacher tätig werden. Dafür spricht auch die Tatsache, dass an den Herzenden und auch in der mittleren Herzregion spontane, periodische Frequenzänderungen auftreten. Erregungsorte mit dauernd höchster Frequenz (eigentliche Automatiezentren) gibt es am ganzen Herzschlauch nicht und die Erregungsbildungsorte treten füreinander vikarierend ein. Der schnellste potentielle Erregungsbildner löscht andere langsamere und unterschwellige aus und wird dadurch zum eigentlichen Schrittmacher. Die Wanderung der Schrittmacher ist in beiden Richtungen des Herzschlauchs möglich, da jeder Epithelmuskelzelle potentiell die Fähigkeit zur Umkehr der Erregungsleitung innewohnt. Die Herzenden scheinen für die Etablierung des Schrittmachers besonders geeignet zu sein.

6. *Reversion des Herzschlags*

Die Schlagumkehr des *Ciona* Herzens tritt auch am völlig isolierten Herzschlauch auf. Ebenfalls an durchtrennten Herzhälften, wie auch an kleineren Herzfragmenten. Wir haben auch gezeigt, dass vor der Reversion keine Herzpausen auftreten müssen. Zudem ist eine Frequenzminderung des aktuellen Schrittmachers

vor einer Reversion nicht die Regel. Bei spontanen Reversionen registrierten wir häufig Extrasystolen, eigentliche Umkehrsystolen. Diese Extrasystolie fiel uns besonders in der mittleren Herzregion auf. Spontane Extrasystolen, mit oder ohne kompensatorische Pausen, können den Reversionen vorausgehen. Bisher konnte aber keine direkte Relation zwischen den spontanen Extrasystolen und der Schlagumkehr des Herzens festgestellt werden. Sicher ist nur, dass die Extrasystolie zu einer Desorganisation des aktuellen Schrittmachers führen kann und damit eine Rhythmus- und Automatiestörung herbeiführt. Es ist interessant, dass eine Schlagumkehr, die durch eine Extrasystolie an einem tätigen Schrittmacher bewirkt wird, nicht regelmässig lange anhalten muss. Viele Extrasystolen führen nur zu einer Reversion, welche nur eine einzige Kontraktionswelle betrifft. v. Skramlik hat beobachtet, dass eine Schlagumkehr, die durch einen Extrareiz an einem tätigen Herzende bewirkt wird, ebenfalls nicht lange andauert. Störungen, die durch solche Extrareize gesetzt werden, sollen jeweils schon nach relativ kurzer Zeit wieder abklingen. Er konnte weiter mit Extrareizen an einem Herzende, das nicht gerade die Führung inne hat, eine antiperistaltische Welle auslösen, die in dem Moment erlosch, wo sie mit derjenigen zusammenstiess, die vom aktuellen Schrittmacher ausging. Das gilt auch für Extrasystolen, die nicht an den Herzenden ausgelöst werden, z. B. an der Umbiegungsstelle, der Herzmitte. Häufig sieht man von diesem Ort eine Welle in der aktuellen Arbeitsrichtung des Herzens laufen. Die Erregungswelle geht jeweils in beiden Richtungen, ob es zu einer Antiperistaltik bzw. Reversion kommt, hängt vor allem von der Phase ab, in welcher derjenige Herzabschnitt sich gerade befindet, der einer spontan oder künstlich erregten Stelle zunächst gelegen ist, und zwar in der herrschenden Schrittmacherrichtung. Befindet sich dieser Herzteil gerade im Zustand der refraktären Phase, so ist eine Antiperistaltik bzw. Reversion nicht möglich. In der Regel wird die Herztätigkeit allerdings durch künstlich gesetzte Extrasystolen an anderer Stelle als an den Herzenden nicht gestört.

Theorie des multiplen Schrittmachers

Die bisher wahrscheinlichste Reversionstheorie « Zwei-Zentren-Theorie » (E. v. Skramlik) nahm an, dass das hypobranchiale

A-Zentrum mit advisceraler, branchiofugaler Erregungsausbreitung sich zum visceralen B-Zentrum mit abvisceraler, branchiopedaler Erregungsausbreitung in der Frequenz wie 29 : 25 verhalte und dass es, da die advisceralen Pulsserien relativ gering sind, gewöhnlich zu keinem Wettstreit der beiden Endzentren komme. Zu einer solchen kommt es nur dann, wenn die Zahl der Impulse, die vom B-Zentrum ausgehen, zufällig eine Vermehrung erfahren hat. Am Beginn der abvisceralen Pulsationen befindet sich das A-Zentrum noch in der Erholungsphase, ist also in seiner Automatiefähigkeit noch stark vermindert, so dass es vollständig unter der Dominanz des B-Zentrums steht. Bei aufgezwungenem Rhythmus des B-Zentrums ist jedoch der Frequenzunterschied zwischen beiden Zentren viel zu gering, als dass das A-Zentrum aktiv werden könnte, bevor Erregungen des B-Zentrums bei ihm eingetroffen sind. Der basalen Automatie in der mittleren Region des Herzschlauchs mit C-Zentrum bezeichnet, soll keine Bedeutung für die Schlagumkehr zukommen. Diese Zwei-Zentren-Theorie nimmt also an, dass zwei ungleiche, an den Herzenden gelegene und besonders ausgebildete Schrittmacher rivalisieren, indem sie periodisch-rhythmisch tätig sind und dass ein Zentrum die Führung in der Regel jeweils nach Erschöpfung des Gegenzentrums und nach erfolgter Wechselpause übernimmt. Demgegenüber müssen wir feststellen, dass das beobachtete Wechselspiel der beiden Herzhälften zwar sicher mit einer periodisch-rhythmischen Schrittmacheraktivität zusammenhängt, dass dieselbe aber nicht an echte endständige und besonders ausgebildete Automatiezentren gebunden ist. Alle Teile des Herzmuskelschlauchs bzw. alle Epithelmuskelzellen sind gleicherweise mit Automatie ausgestattet und somit zum selbständigen Schlagen befähigt. Ebenso wohnt allen Epithelmuskelzellen potentiell die Fähigkeit zur Umkehr der Erregungsleitung inne. Auf dieser Eigenschaft beruht die Tatsache, dass ein und dieselbe Erregungswelle, nachdem sie in einer Richtung gewandert ist, wendet und in der entgegengesetzten Richtung zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Ob nun ein Abschnitt des Herzschlauchs auf den sie bei ihrer Rückkehr trifft, ein zweites Mal aktiviert wird, ist ausschliesslich von den Refraktäritätsbedingungen der Epithelmuskelzellen abhängig. Die Erregungsumkehr hängt, wie wir zeigen konnten, mit einer Reizbildungsstörung zusammen (Automatiestörung). Eine vor der Reversion des Herz-

schlags manifeste Extrasystolie, führt zu Umkehrsystolen resp. Umkehrextrasystolen.

Wenn z.B. ein visceraler Rhythmus manifest wird, die Erregungen in diesem Falle vom visceralen Ende ausgehen und dieser Rhythmus von Extrasystolen die in der mittleren Herzregion auftreten, unterbrochen wird, so kann es zur Umkehr der Erregungsrichtung kommen. Vom Ort der Extrasystole breitet sich die Erregung in beiden Richtungen aus. Die retrograde Erregung trifft z.B. auf die Erregung des aktuellen Schrittmachers auf und beide Erregungswellen können sich auslöschen. Sie kann aber auch in das Gebiet des aktuellen Schrittmachers übertreten und eine Umkehrerregung abgeben, die das Herzende noch refraktär antrifft, so dass es zu keiner Umkehrsystole kommen kann. Die Umkehrerregung hat nur dann eine Chance eine Umkehrsystole auszulösen, wenn sie etwas später in die Epithelmuskelzellen des Herzendes gelangt, die dann bereits wieder erregbar sind. Die Herzenden sind zweifellos prädestinierte Orte der Erregungsbildung und die Erregung kann sich auch von dort aus nur in einer Richtung ausbreiten. Sie wird darum vom nichtrefraktären Herzende leicht an sich gerissen. Versuche mit streng lokalisiert gesetzten künstlichen Extrasystolen sollen die quantitativen Beziehungen zwischen Extrasystolie, Ueberleitungsdistanz und Erregbarkeitsänderungen der Epithelmuskelzellen abklären.

Zusammenfassung

Die Reversion des Herzschlags beim Tunikatenherzschlauch beruht nicht, wie bisher angenommen wurde, auf dem Rivalisieren von zwei besonders ausgebildeten Automatiezentren an den Herzenden, sondern hängt ab von Umkehrextrasystolen die ihr voraus gehen. Die Epithelmuskelzellen der einschichtigen Herzwand sind potentielle Schrittmacher (multipler Schrittmacher) und die Schlagumkehr resultiert aus dem Zusammenspiel von Umkehrerregung, retrograder Erregungsleitung und Refraktärität der Epithelmuskelzellen.

Summary

The reversion of the heart beat of the cardiac tube of the tunicates does not depend, as has been assumed up till now, on the rivalry between two specially formed automatic centres at the

heart ends, but upon extrasystoles by abnormal retrograde conduction which precede it. The epithelial muscle cells of the one-layer thick heart wall are potential pace-makers (multiple pace-makers) and the reversion of the beat results from the interplay of reverse stimulus, retrograde excitation, and refractory period of the epithelial muscle cells.

Résumé

Le renversement du sens des pulsations dans le tube cardio-péricardique des Tuniciers ne résulte pas—comme on l'admettait jusqu'ici—de l'action alternée de deux centres autonomes particuliers, situés aux deux extrémités du cœur, mais de systoles supplémentaires de renversement qui la précèdent. Les cellules musculaires épithéliales de la paroi du cœur, formée d'une seule couche, sont des déclencheurs potentiels de battement (déclencheurs multiples) et le renversement du sens des pulsations est dû au concours de plusieurs facteurs: l'excitation réversée, le flux rétrograde et de la période réfractaire des cellules épithéliales.

LITERATUR

Kœhnlein, H. 1933. *Über die Herztätigkeit bei Phallusia mammillata.* Cuv. Pubbl. Staz. Zool. Napoli 13: 144.

Kuhl und van Hasselt, 1821. *Uittreksels uit van Kuhl en van Hasselt, aan de Heeren C. T. Temminck, Th. van Swinderen en W. de Haan.* Buitenzorg, d. 12.8.1821.

Krijgsman, B. J. 1956. *Contractile and pacemaker mechanisms of the heart of tunicates.* Biological Reviews 31: 288-312.

Mislin, H. 1964. *Über eine spontane Extrasystolie im Schrittmachersystem des Tunikatenherzens (Ciona intestinalis L.).* Exper. 20: 227-228.

— und Krause, R. 1964. *Die Schrittmachereigenschaften des Herzschlauchs von Ciona intestinalis L. und ihre Beziehungen zur Reversion des Herzschlags.* Rev. suisse Zool. 71: 610-626.

Schulze, W. 1964. *Zur Ultrastruktur des Herzschlauchs von Ciona intestinalis L.* Exper. 20: 265-266.

Skramlik, E. 1926. *Über die Ursache der Schlagumkehr des Tunikatenherzens.* R. vergl. Physiologie 4: 607.

— 1938. *Über den Kreislauf bei niedersten Chordaten.* Ergebnisse der Biologie 15: 218-300 (1938).

Quincke, H. und Stein, J. 1932. *Über die Erregbarkeit des Ciona-Herzens.* Pflügers Arch. 230: 344.